

氏名	安 部 亨 二		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 記 番 号	第 4124 号		
学位授与年月日	平成14年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者		
学 位 論 文 名	The YXXQ motif in gp130 is crucial for STAT3 phosphorylation at Ser727 through an H7-sensitive kinase pathway. (gp130内のYXXQモチーフはH7感受性伝達路によるSTAT3 Ser727のリン酸化に必須である)		
論文審査委員	主 査 教 授	中嶋 弘一	副主査 教 授 三木 徳彦
	副主査 教 授	北川 誠一	

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 signal transducer and activator of transcription(STAT3)はIL-6などの種々のサイトカイン、増殖因子受容体からのシグナル伝達に必須であり、細胞の増殖、分化を担う。刺激により705番目のチロシン残基(Y705)と727番目セリン残基(S727)がリン酸化されるが、S727のリン酸化の機序、役割などは明らかになっていない。今回我々はSTAT3 S727リン酸化キナーゼ伝達系について検討した。

【方法】 HepG2細胞にて低濃度、及び高濃度IL-6刺激におけるSTAT3 S727リン酸化を、阻害剤であるPD98059やH7を用いて検討した。また種々の変異型gp130細胞内ドメインやgp130細胞内ドメイン108アミノ酸残基に種々のアミノ酸残基およびタグを付加したものとG-CSFレセプター(G-CSFR)細胞外ドメインとのキメラ分子(G-CSFR-gp130)を発現させた293T細胞、HepG2細胞、NIH3T3細胞株を用いて、H7感受性STAT3キナーゼ活性化に必須なgp130細胞内領域を探索した。

【結果】 生理的な低濃度IL-6によりSTAT3 S727リン酸化をもたらすキナーゼ系がH7感受性であり、このH7感受性STAT3キナーゼ活性化に必要な十分なモチーフとしてpYXXQを同定した。in vivoでのSTAT3 S727のリン酸化には、STAT3の533-770領域が必須であることを見出した。また、S727のリン酸化により転写活性化能は約3倍になった。

【考察】 これまで報告のあるP38、JNK、PKCδの関与がないことから、新規伝達系である可能性が考えられ、また生理的な条件下でのSTAT3 S727のリン酸化の意義が明らかとなった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Signal transducer and activator of transcription(STAT3)はIL-6などの種々のサイトカイン、増殖因子受容体からのシグナル伝達に必須であり、細胞の増殖、分化を担う。刺激により705番目のチロシン残基(Y705)と727番目セリン残基(S727)がリン酸化されるが、S727のリン酸化の機序、役割などは明らかになっていない。本研究はIL-6刺激により活性化される複数のSTAT3 S727リン酸化キナーゼ伝達系の性状と役割を検討したものである。

まずHepG2細胞にて低濃度、および高濃度IL-6刺激におけるSTAT3 S727リン酸化を、阻害剤PD98059やH7を用いて検討することにより、IL-6刺激により活性化されるSTAT3 S727リン酸化キナーゼには、高濃度IL-6により活性化されるPD98059感受性キナーゼ系と、生理的な低濃度IL-6でも活性化されるH7感受性キナーゼ系があることを示した。後者のH7感受性キナーゼ系が、低濃度IL-6刺激によ

り選択的に活性化されるばかりか、Ras/MAPK活性化のない細胞にても活性化されることから、生理的により重要な役割を担うことを示唆した。次に、種々の変異型gp130細胞内ドメインやgp130細胞内ドメイン108アミノ酸残基に種々のアミノ酸残基およびタグを付加したものとG-CSFレセプター細胞外ドメインとのキメラ受容体を発現させた種々の細胞株を用いることにより、STAT3ドッキングモチーフとしてこれまで知られているpYXXQモチーフそのものが、H7感受性STAT3キナーゼ活性化に必須なgp130細胞内領域であることを明らかにした。pYXXQモチーフに由来するH7感受性STAT3キナーゼ活性化には、これまで報告のあるp38、JNK、PKC δ は関与しないことを示し、この伝達系が新規伝達系である可能性を示唆した。さらにin vivoでのSTAT3 S727リン酸化には、STAT3の533-770領域が必須であること、S727のリン酸化により転写活性化能は3倍以上増強することを示した。

本論文は、複数あるSTAT3キナーゼのうち、生理的濃度のIL-6刺激によるSTAT3 S727キナーゼ系が、gp130のpYXXQモチーフに由来する新規伝達系であることを示唆するとともに、STAT3 S727のリン酸化が十分な転写活性能獲得に重要であることを明らかにしたものである。

本研究は、刺激濃度の違いにより活性化される伝達系が異なること、生理的と考えられる低濃度刺激時に重要な伝達系を解析するという視点のもと、新規伝達系の存在を示唆しており、サイトカイン作用機序の理解に十分な貢献をしていると評価される。よって著者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。